



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
10 DE 42 24 325 C 1

51 Int. Cl. 5:
A 61 L 15/58
A 61 L 15/44
B 05 D 1/00
C 09 J 153/00
A 61 M 37/00

21 Aktenzeichen: P 42 24 325.4-45
22 Anmeldetag: 23. 7. 92
43 Offenlegungstag: —
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 10. 2. 94

DE 42 24 325 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:
Schwarz Pharma AG, 40789 Monheim, DE

72 Erfinder:
Merkle, Hans Peter, Prof. Dr., Zürich, CH; Nagels,
Klaus, 53115 Bonn, DE; Schacht, Dietrich Wilhelm,
Dipl.-Chem., 50935 Köln, DE; Wolff, Hans-Michael,
Dr., 40789 Monheim, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

EP 05 21 761
EP 03 56 382
EP 02 49 979

54 Wirkstoffpflaster für niedrigschmelzende und/oder flüchtige Wirkstoffe und Verfahren zu seiner Herstellung

57 Die Erfindung betrifft ein Wirkstoffpflaster für die kontrollierte Abgabe von leicht flüchtigen Wirkstoffen an die Haut, welches aus einer Rückschicht und einem damit verbundenen wasserunlöslichen Klebefilm aus einem Haftschnelzkleber besteht und einer den Klebefilm abdeckenden, wieder ablösbaren Schicht, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnelzkleber ein Dreiblock-copolymer aus Poly-Styrol-Blockcopoly(Ethylen-Butylen)-Block-Poly-Styrol (SEBS) in einer Konzentration von 10 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 40 Gew.-%, und einen bei der Verarbeitungstemperatur des Haftschnelzklebers flüssigen, leicht flüchtigen Wirkstoff in einer Konzentration von 2,5 bis 25 Gew.-% enthält. Der Klebefilm des erfindungsgemäßen Pflasters wird aus der Schmelze bei Verarbeitungstemperaturen oberhalb von 100°C erhalten, ohne daß eine Zersetzung des Wirkstoffes und/oder der polymeren Bestandteile auftritt. Der Klebefilm vermag, ohne Verlust seiner Kohäsivität und Klebkraft, große Mengen an Wirkstoff aufzunehmen, so daß sich der Einbau zusätzlicher Depots und/oder wirkstoffbindender, in der Haftklebermasse unlöslicher Substanzen erübrigt. Die Steuerung der Wirkstofffreisetzung aus dem Pflaster kann durch den Styrolgehalt des SEBS-Dreiblockcopolymeren und/oder durch Einsatz von Tackifiern, die mit den Endblöcken und/oder dem Mittelblock des SEBS-Dreiblockcopolymeren kompatibel sind, auf die jeweils gewünschte Rate eingestellt werden. Bei Gewinnung des erfindungsgemäßen, SEBS-basierten ...

DE 42 24 325 C 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Wirkstoffpflaster zur kontrollierten topischen oder transdermalen Abgabe von flüchtigen Wirkstoffen, bestehend aus einer Rückschicht bzw. Trägerschicht und einer damit verbundenen Reservoirschicht aus einem SEBS-Dreiblockcopolymeren, die zugleich als Haft- und Steuerschicht für die Wirkstoffabgabe dient, und Verfahren zur Herstellung dieses Wirkstoffpflasters. Das Hautpflaster ist mit einer Schutzfolie abgedeckt, die vor Gebrauch des Pflasters, d. h. vor Anbringen desselben auf die Haut, durch Abziehen von der Reservoirschicht entfernt wird.

Wirkstoffpflaster, die eine kontrollierte Abgabe des oder der wirksamen Bestandteile an die Haut ermöglichen, sind aus der Literatur bereits bekannt. Ausführungsformen solcher Pflaster, bei denen der Wirkstoff in einer dünnen Haftkleberschicht gelöst oder homogen dispergiert ist und diffusionskontrolliert freigesetzt wird, stellen konzeptionell einfache, für die serienmäßige Produktion prinzipiell geeignete transdermale oder topische Systeme dar.

In der Praxis ist die Entwicklung und/oder Herstellung solcher Wirkstoffpflaster jedoch häufig mit den im folgenden auswahlweise genannten Nachteilen verbunden und gestaltet sich dadurch entsprechend aufwendig:

- Die Klebeeigenschaften der Reservoirschicht können bei hoher Wirkstoffbeladung nicht optimal eingestellt werden, so daß das Pflaster mit einer zusätzlichen Haftschrift ausgestattet werden muß, um einerseits während der Anwendung eine gute Adhäsion auf der Hautoberfläche zu erzielen und andererseits ein vollständiges, schmerzfreies Abziehen des Pflasters von der Haut nach Gebrauch zu ermöglichen.

- Das Reservoir muß mehrschichtig aufgebaut werden, um ausreichende Mengen an Wirkstoff in das Pflaster einarbeiten zu können und/oder sind zusätzliche, räumlich und funktionell von der Haftschrift getrennte Depots einzurichten.

- Um eine kontrollierte, kontinuierliche Wirkstofffreisetzung über längere Applikationszeiträume aufrechtzuerhalten und/oder bei der Wirkstoffabgaberate pro Zeiteinheit Hautirritationen und/oder systemische Nebenwirkungen zumindest zu begrenzen, ist eine zusätzliche Steuerschicht erforderlich.

- Die haftklebende Reservoirschicht wird aus der Lösung hergestellt, so daß das Problem des Absaugens von Lösemittelresten und ggf. auch der damit erfolgenden Abdampfung von flüchtigen Wirkstoffen auftritt. Die Verwendung von Lösemitteln bei der Herstellung von wirkstoffbeladenen Haftkleberschichten ist aus mehreren Gründen nachteilig. Die Herstellung der Lösungen erfordert mindestens einen technisch aufwendigen Verfahrensschritt. Für medizinische Zwecke müssen hochreine und damit teure Lösemittel für die Auflösung der Kleber bzw. deren Ausgangsmaterialien eingesetzt werden, um eine entsprechende Rückstandsfreiheit im haftklebenden Reservoir sicherzustellen. Ein weiteres Problem besteht darin, Lösemittel freiheit im Pflaster zu erreichen. Hierfür sind technisch aufwendige Trocknungsstrecken und Absauganlagen erforderlich. Zusätzlich müssen Wiedergewinnung und Abscheidung der Lösemittel technisch gewährleistet sein, um Umweltbelastung zu vermeiden; daneben stellt die Brennbarkeit der Lösemittel ein zusätzliches Risiko dar. Die meisten organischen Lösemittel sind ferner schädlich für den menschlichen Organismus, so daß aufwendige Schutzmaßnahmen für die im Betrieb tätigen Personen getroffen werden müssen.

Aus EP 0 144 486 sind Hautpflaster u. a. auch für die transdermale Applikation von Bupranolol, bekannt, die den Wirkstoff in einem mehrschichtig aufgebauten Reservoir enthalten, wobei als Steuerungselement für die Wirkstoffabgabe zusätzlich ein mehrstufiges Wirkstoffkonzentrationsgefälle von der äußeren, d. h. von der der Trägerfolie zugekehrten Reservoirschicht zur Haut hin vorgesehen ist.

US 4 668 232 beschreibt ebenfalls u. a. Wirkstoffpflaster mit β -Blockern, bei denen ein haftklebendes, bupranolol- oder propranololhaltiges Reservoir in zwei Teilschritten aufgebaut wird, wobei in diesem Fall dem Reservoir zur Verbesserung resp. Steuerung seiner Wirkstofffreisetzungseigenschaften in Wasser quellfähige Polymere zugesetzt werden.

Aus EP 0 186 071 sind transdermale Abgabesysteme mit dem β -Blocker Timolol bekannt, die aus Gründen der lokalen Verträglichkeit die Wirkstofffreisetzung aus dem Reservoir auf max. $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ mittels diskreter Steuerschichten begrenzen.

Die mit dem Einsatz von Lösemitteln in der Wirkstoffpflasterentwicklung und -herstellung verbundenen Nachteile sind durch Fertigung selbstklebender Wirkstoffreservoirs aus der Schmelze zu umgehen. So sind z. B. aus der US 4 485 077 mit Indomethacin beladene Haftschnelzkleber bekannt und in der JP 63 203 616 sind Haftschnelzkleber für Pflaster und dergleichen, insbesondere für Etofenamat, beschrieben. Gemäß DE-PS 37 43 947 eignen sich die beiden vorgeschlagenen Anwendungsformen für Haftschnelzkleber mit hohen Verarbeitungstemperaturen, jedoch nicht für niedrigschmelzende und/oder flüchtige Wirkstoffe, wie beispielsweise das empfindliche Nikotin mit sehr niedrigem Siedepunkt und hohen Verdampfungsraten. Die DE-PS 37 43 947 beschreibt entsprechend ein Verfahren, bei dem das Nikotin-Reservoir unter Verwendung eines Haftschnelzklebers mit einer Verarbeitungstemperatur von $40-80^\circ\text{C}$ hergestellt wird. Es werden verschiedene Nikotin-Pflaster mit und ohne ein räumlich und funktionell von der Haftschrift getrenntes Nikotin-Depot beschrieben. Beispiele, aus denen die Wirkstoffbeladung des Haftschnelzklebers bei einschichtigen Systemen entnommen werden kann, oder Angaben zur Beladungskapazität solcher Kleberformulierungen, sind in der genannten Anmeldung nicht enthalten. Vielmehr ist beschrieben, daß die dort genannten Vorrichtungen auch ein oder mehrere Nikotin-Depots, in dem/denen Nikotin mit einer gegenüber der nikotinaufweisenden Haftschnelzkleberschicht erhöhten Konzentration(en) vorliegt, besitzen, wodurch höhere Dosen des Nikotins verarbeitet werden können und damit die Vorrichtung länger im Einsatz bleiben kann, bevor sie ausgewechselt werden muß. Der Einbau von zusätzlichen Depots in ein Pflaster bedingt einen zusätzlichen technischen Aufwand und infolgedessen verteuern sich somit Entwicklung und Herstellung.

EP 0 521 761 offenbart einen speziell die Wundheilung fördernden Verband, der aus einer Kunststoffmatrix besteht, die von einer Mischung aus Blockcopolymeren des Typs S-EB-S mit Weichmachern gebildet wird.

Der erfinderische Gedanke ist, einen derartigen Matrixwundverband zur Verfügung zu stellen, der die Wunde gegenüber der äußeren Umgebung schützt und die Wundausschwitzungen zurückhält, dabei jedoch in der Lage ist, ein feuchtes Milieu zu gewährleisten. Dieses soll derart sein, daß es vorteilhaft für das Wachstum und die zelluläre Vervielfältigung ist und eben nicht an der Wunde anhaftet mit der Folge, daß eine Verletzung des Hauttraumas beim Entfernen des Verbandes vermieden wird und gleichwohl unter guten Bedingungen die Deckgewegebildung begünstigt wird.

Wenngleich hier Blockcopolymere des Typs S-EB-S erwähnt werden, werden sie immer in Mischung mit Weichmachern genannt und diese ausschließlich als Adhäsivmaterial verwendet.

Schließlich wird andeutungsweise erwähnt, daß die beanspruchte Masse auch in therapeutisch wirksamer Menge pharmazeutisch wirksame Stoffe enthalten könnte. Die Wirkstoffbeladung des Klebers, Angaben, welche Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen verwendbar sind oder Daten zur Beladungskapazität derartiger Kleberformulierungen fehlen jedoch.

EP 0 356 382 beschreibt ein mehrschichtiges Pflaster, dessen Wirkstoff-abgabefähige Reservoirschicht aus einer Mischung von Styrol-Blockmischpolymerisaten mit Alkan- oder Alkadienhomopolymeren besteht. Zusätzlich muß diese Reservoirschicht jedoch mindestens ein die Hautpermeabilität von Wirkstoffen förderndes Mittel enthalten. Gegebenenfalls müssen weitere Steuerungsmittel, wie eine Membran vorhanden sein.

Aus den vorgenannten Gründen ist ein solcher Pflasteraufbau nicht nur technisch schwierig umzusetzen, sondern wegen den notwendigerweise enthaltenden Hautpenetrationsförderern unerwünscht.

Die europäische Offenlegungsschrift EP 0 249 979 offenbart schließlich einen Hot-melt-Kleber der Typen A-B-A (Dreiblockcopolymer) oder A-B-A-B-A-B (Multiblockcopolymere), die zur Verwendung von Absorptionsvorrichtungen geeignet sind, die an Geweben befestigt werden sollen. Beispielhaft werden als derartige Vorrichtungen Sanitätsbinden oder Windeln genannt. Für diesen Verwendungszweck sind die obenerwähnten Coblockpolymere weiters notwendigerweise mit einer Vielzahl von Zusatzstoffen versetzt.

Ein Hinweis, daß diese Klebertypen pharmazeutische Wirkstoffe enthalten, ist diesem Dokument nicht zu entnehmen. Eine Erwähnung, daß die Klebertypen für pharmazeutische Wirkstoffe als Haft- und Steuerschicht dienen könnten, fehlt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, die vorgenannten Nachteile der gattungsgemäßen Hauptpflaster zur topischen und/oder transdermalen Applikation von niedrighschmelzenden und/oder flüchtigen Wirkstoffen, insbesondere von Nikotin und von β -Rezeptorenblockern wie z. B. Bupranolol, zu vermeiden. Überraschenderweise wurde gefunden, daß ein Wirkstoffpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, das aus einer Rückschicht, einem damit verbundenen Klebefilm aus einem Haftschnmelzkleber und einer den Klebefilm abdeckenden wieder ablösbaren Schicht besteht, das den Haftschnmelzkleber, ein Dreiblockcopolymer aus Poly-styrol-blockcopoly(ethylen-butyl)-block-poly-styrol (SEBS) in einer Konzentration von 10 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 40 Gew.-%, und einen bei der Verarbeitungstemperatur des Haftschnmelzklebers flüssigen Wirkstoff in einer Konzentration von 2,5 bis 25 Gew.-% enthält, sowie ggf. Klebrigmacher, die Beladungskapazität der Reservoirschicht erhöht, ohne zusätzliche Depots und Steuerelemente und/oder Steuerschichten sowie kein Lösemittel beinhaltet. Bevorzugt beträgt der Styrolgehalt des SEBS-Dreiblockcopolymeren 10 bis 50 Gew.-% und besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.-%.

In dem Klebefilm der erfindungsgemäßen Wirkstoffpflaster sind ferner bevorzugt zwischen 20 und 90 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 40 bis 70 Gew.-%, Klebrigmacher (Tackifier) sowie gegebenenfalls 0,1 bis zu 1% Alterungsschutzmittel enthalten. Bevorzugte Tackifier sind aliphatische und/oder aromatische Kohlenwasserstoffharze, die mit den Endblöcken und/oder Mittelblock des SEBS-Polymeren kompatibel sind. Ferner wird bzw. werden bevorzugt Hydroabiethylalkohol und/oder dessen Derivate als Tackifier eingesetzt.

Als Alterungsschutzmittel können Antioxidantien wie Tocopherol, substituierte Phenole, Hydrochinone, Brenzkatechine und aromatische Amine verwendet werden.

Das erfindungsgemäße Wirkstoffpflaster kann hergestellt werden, indem die Bestandteile des Haftschnmelzklebers vor Zugabe des Wirkstoffes unter Erwärmung auf 100 bis 200°C, bevorzugt 110 bis 170°C, in einer Inertgasatmosphäre bis zum Erhalt einer homogenen Schmelze gemischt werden und der Wirkstoff anschließend unter Inertgas in der Schmelze des Haftklebers bei einer Verarbeitungstemperatur von 100 bis 200°C, bevorzugt 110 bis 130°C, aufgelöst wird. Bevorzugt wird die homogene, wirkstoffhaltige Haftschnmelzklebermasse auf die wieder ablösbare Schutzschicht oder eine antiadhäsive Grundlage durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren aufgebracht und mit der Rückschicht abgedeckt. Eine andere Vorgehensweise besteht darin, die homogene, wirkstoffhaltige Haftschnmelzklebermasse auf die Rückschicht durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren aufzubringen und mit der wieder ablösbaren Schutzschicht abzudecken. Bevorzugt erfolgt die Vereinzelung der Wirkstoffpflaster durch Schneiden und/oder Formatstanzen.

Weiterhin hat sich überraschend gezeigt, daß SEBS-Dreiblockcopolymere mit niedrighschmelzenden und/oder flüchtigen Wirkstoffen, wie z. B. Nikotin und Bupranolol, Reservoirschichten bilden, die

1. aus der Schmelze bei Verarbeitungstemperaturen oberhalb 100°C ohne Zersetzung des Wirkstoffes und/oder des Polymeren hergestellt werden können,
2. ohne Verlust ihrer Kohäsivität und Klebkraft große Menge an Wirkstoff aufnehmen können, so daß sich der Einbau zusätzlicher Depots und/oder wirkstoffbindender, in der Haftklebermasse unlöslicher Substanzen erübrigt, und
3. bei denen die Wirkstofffreisetzung ohne zusätzliche Steuerschichten durch den Styrolgehalt des SEBS-Dreiblockcopolymeren und/oder durch Einsatz von Tackifiern, die mit den Endblöcken und/oder dem

Mittelblock des SEBS-Blockcopolymeren kompatibel sind, auf die erforderliche Rate eingestellt werden kann.

Überraschenderweise werden ferner bei Gewinnung des erfindungsgemäßen, SEBS-basierten Wirkstoffreservoirs aus der Schmelze höhere Freisetzungsraten des Pflasters erzielt als bei Herstellung aus der Lösung, wodurch der Wirkstoffanteil im Reservoir gesenkt werden kann, ohne daß die Freigabekapazität des Pflasters gegenüber entsprechend aufgebauten und zusammengesetzten lösungsmittelbasierten Systemen erniedrigt wird. Technischer Aufwand und infolge davon können die Kosten des Pflasters so durch die Einsparung von Lösemitteln, zusätzlicher Reservoir- und Steuerschichten sowie Wirkstoff niedrig gehalten werden.

Die Erfindung wird anhand folgender Beispiele erläutert:

Beispiele 1a bis 1f

Herstellung nach dem Hot melt-Verfahren

Kraton G 1657 (SEBS-Dreiblockcopolymer), Regalrez 1094 (aliphatisches Kohlenwasserstoffharz), Abitol (Hydroabietylalkohol) und Irganox 1010 (Antioxidans) werden in einem Laborknetzer bei 110–150°C in der angegebenen Menge (s. Tab. 1) unter Argon aufgeschmolzen und bis zur Homogenität gemischt (Dauer ca. 60 Minuten). In der klaren Schmelze werden 23,9 g Bupranolol unter Argon bei 140°C gelöst (Dauer ca. 20 Minuten). Die so erhaltene bupranololhaltige Haftschmelzklebmasse wird in einer kühlbaren, antiadhäsiv beschichteten Form zu einem ca. 250 µm dicken Film ausgegossen, innerhalb von 5 Minuten auf 12–14°C abgekühlt und mit einer 70 µm dicken Polyesterfolie (Rückschicht) abgedeckt. Die offene Klebefläche des so erhaltenen, aus Klebefilm und Rückschicht bestehenden Laminats wird auf eine beidseitig mit Silikon beschichtete 100 µm dicke Polyesterfolie (= wieder ablösbare Schutzschicht) kaschiert.

Danach werden Einzelpflaster mit einer Fläche von 8 cm² ausgestanzt.

Vergleichsbeispiele 1a' bis 1f'

Herstellung nach dem Lösungsmittelverfahren

Die in Tabelle 1 aufgeführten Komponenten inkl. Bupranolol werden in einen Jodzahlkolben eingewogen und unter Schütteln in einer Mischung aus 50 ml Petroleumbenzin und 15 ml Toluol gelöst. Die lösungsmittelhaltige Masse wird mit einem Streichraker auf eine 100 µm dicke Polyesterfolie ausgestrichen und 3 Tage bei 25°C im Umlufttrockenschrank getrocknet, so daß ein Klebefilm von ca. 174 g/m² resultiert. Die offene Klebefläche des so erhaltenen aus Klebefilm und Rückschicht bestehenden Laminats wird auf eine beidseitig mit Silikon beschichtete 100 µm dicke Polyesterfolie (= wieder ablösbare Schutzschicht) kaschiert.

Danach werden Einzelpflaster mit einer Fläche von 8 cm² ausgestanzt.

Tabelle 1

Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Hot melt-Pflaster und Vergleichsbeispiele

Beispiel (Vergleichs- beispiel)	Mengenangaben in g * 10 ⁻¹ bzw. in g für Vergleichsbeispiele					
	Kraton GX # 1657	Regalrez # 1094	Abitol	Irganox # 1010	Bupranolol	Gesamt
1a (1a')	8,57	7,50	5,36	0,10	2,39	23,93
1b (1b')	6,97	9,11	5,36	0,10	2,39	23,93
1c (1c')	5,36	10,72	5,36	0,10	2,39	23,93
1d (1d')	5,36	9,11	6,97	0,10	2,39	23,93
1e (1e')	5,36	7,50	8,57	0,10	2,39	23,93
1f (1f')	6,97	7,50	6,97	0,10	2,39	23,93

Wirkstofffreisetzung

Zur Messung der Wirkstofffreisetzung werden 8 cm² große Pflasterabschnitte verwendet.

Die Prüfung wird nach der Paddle-Over-Disk-Methode gemäß USP XXII in 600 ml Phosphatpuffer pH 5,5 als Freisetzungsmedium durchgeführt, Probenentnahmen erfolgen alle 15 Minuten. Der Bupranololgehalt in den Probelösungen wird flüssigkeitschromatographisch bestimmt.

Die Ergebnisse der Wirkstofffreisetzung nach 2, 4, 6, 8, 12 und 24 Std. sind für die Beispiele 1a bis 1f in Tabelle 2a sowie für die entsprechenden Vergleichsbeispiele in Tabelle 2b zusammengefaßt.

Tabelle 2a

Wirkstofffreisetzung (Hot melt-Pflaster)

Beispiel	Mittlere Freisetzung in mg/8 cm ² nach					
	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
# 1a	1,62	2,28	2,79	3,22	3,92	5,53
# 1b	1,20	1,57	2,02	2,31	2,80	3,91
# 1c	0,67	0,92	1,08	1,22	1,47	1,99
# 1d	0,87	1,18	1,41	1,60	1,92	2,65
# 1e	1,07	1,52	1,84	2,10	2,54	3,49
# 1f	1,29	1,79	2,18	2,50	3,02	4,17

Tabelle 2b

Wirkstofffreisetzung (Vergleichsbeispiele)

Vergleichsbeispiel	Mittlere Freisetzung in mg/8 cm ² nach					
	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h
# 1a'	1,43	1,99	2,44	2,81	3,41	4,78
# 1b'	0,82	1,23	1,56	1,84	2,31	3,35
# 1c'	0,35	0,44	0,51	0,56	0,67	1,01
# 1d'	0,76	1,04	1,24	1,41	1,69	2,26
# 1e'	0,72	1,03	1,28	1,50	1,88	2,80
# 1f'	1,10	1,58	1,93	2,22	2,72	3,95

Wie der Vergleich der Meßreihen in Tabelle 2a und 2b zeigt, liegen die Freisetzungsraten der Hot melt-Pflaster bei gleicher Zusammensetzung und Wirkstoffkonzentration der Haftklebmasse trotz völliger Lösemittelfreiheit überraschenderweise zu allen Meßzeitpunkten, z. T. deutlich, über denjenigen der lösungsmittelbasierten Systeme.

Beispiele 2a bis 2f

Herstellung nach dem Hot melt-Verfahren

Kraton G 1657 (SEBS-Dreiblockcopolymer), Regalrez 1094 (aliphatisches Kohlenwasserstoffharz), Kristalex F 85 (aromatisches Kohlenwasserstoffharz), Abitol (Tackifier) und Irganox 1010 (Antioxidans) werden in einem Laborknetter bei 110–150°C in der angegebenen Menge (s. Tab. 3) unter Argon aufgeschmolzen und bis zur Homogenität gemischt (Dauer ca. 60 Minuten). In der klaren Schmelze wird das Bupranolol in der angegebenen Menge unter Argon bei 140°C gelöst (Dauer ca. 20 Minuten). Die so erhaltene bupranololhaltige Haftschmelzklebmasse wird in einer beheizten, wasserkühlbaren, antiadhäsiv beschichteten Form zu einem ca. 250 µm dicken Film ausgegossen, innerhalb von 5 Minuten auf 12–14°C abgekühlt und mit einer 70 µm dicken Polyesterfolie (Rücksicht) abgedeckt. Die offene Klebefläche des so erhaltenen aus Klebefilm und Rücksicht bestehenden Laminats wird auf eine beidseitig mit Silikon beschichtete 100 µm dicke Polyesterfolie (= wieder ablösbare Schutzschicht) kaschiert.

Danach werden Einzelpflaster mit einer Fläche von 8 cm² ausgestanzt.

Tabelle 3

Zusammensetzung Beispiel 2, Endblockharz-modifizierte Rezepturen (Hot melt-Pflaster)

Mengenangaben in g

Bei- spiel	Kraton GX #1657	Regalrez #1094	Kristalex #F85	Abitol	Irganox #1010	Bupranolol	Gesamt
2a	60,00	75,00	15,00	41,00	0,88	21,32	213,20
2b	48,75	86,25	15,00	41,00	0,88	21,32	213,20
2c	37,50	97,50	15,00	41,00	0,88	21,32	213,20
2d	37,50	86,25	26,25	41,00	0,88	21,32	213,20
2e	37,50	75,00	37,50	41,00	0,88	21,32	213,20
2f	48,75	75,00	26,25	41,00	0,88	21,32	213,20

Wirkstofffreisetzung

Zur Messung der Wirkstofffreisetzung werden 8 cm² große Pflasterabschnitte verwendet. Die Prüfung wird nach der Paddle-Over-Disk-Methode wie für Beispiel 1 beschrieben durchgeführt. Die Ergebnisse der Wirkstofffreisetzung nach 2, 4, 6, 8, 12 und 24 Std. sind für die Beispiele 2a bis 2f in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4

Wirkstofffreisetzung Beispiel 2, Endblockharz-modifizierte Rezepturen (Hot melt-Pflaster)

mg/8 cm²

Beispiel	2h	4h	6h	8h	12h	24h
#2a	1,06	1,47	1,79	2,06	2,51	3,55
#2b	0,74	1,04	1,26	1,45	1,77	2,46
#2c	0,44	0,61	0,74	0,84	1,01	1,37
#2d	0,50	0,70	0,85	0,98	1,19	1,67
#2e	0,60	0,84	1,02	1,18	1,43	2,01
#2f	0,80	1,14	1,39	1,60	1,96	2,77

Wie die in Tabelle 4 dargestellten Ergebnisse zeigen, läßt sich die freigegebene Wirkstoffmenge mit Hilfe von aromatischen Kohlenwasserstoffharzen retardieren. Die Veränderung der Anteile von SEBS Polymer, aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffharzen ist in der Art möglich, daß ein erforderliches Freigabemuster eingehalten werden kann, ohne zusätzliche Steuermembranen einbauen zu müssen.

Gleichzeitig lassen sich so erforderliche Rezeptureinstellungen mit Blick auf Klebeleistung, Wasserdampfdurchlässigkeit und hautverträglichem Freigabeverhalten erreichen, ohne die Wirkstoffbeladung verändern zu müssen.

Beispiele 3a bis 3e und 4a bis 4e

Herstellung nach dem Hotmeltverfahren

Kraton G 1657 (SEBS-Dreiblockcopolymer) oder Cariflex TR 1107 (SIS-Dreiblockcopolymer), Regalrez 1094 (aliphatisches Kohlenwasserstoffharz), Abitol (Tackifier) und Irganox 1010 (Antioxidans) werden in einem Laborknetter bei 110–150°C in der angegebenen Menge (s. Tab. 5) unter Argon aufgeschmolzen und bis zur Homogenität gemischt (Dauer ca. 60 Minuten). Die Klebmasse wird ausgegossen und auf 4°C abgekühlt.

Ein Teil der hergestellten Klebmasse wird im Laborknetter bei 110–150°C aufgeschmolzen (Dauer ca. 10 min). Die Klebmasse wird mit Abitol verdünnt, so daß die in Tabelle 6 angegebene Zusammensetzung quantitativ erreicht wird. Der klaren Schmelze werden die in Tabelle 6 und 7 angegebenen Bupranolol-Mengen zugesetzt und unter Argon bei 140°C gelöst (Dauer ca. 20 Min.). Die so erhaltene bupranololfreie oder bupranololhaltige Haftschnelzklebmasse wird in einer beheizten, wasserkühlbaren, antiadhäsiv beschichteten Form zu einem ca. 250 µm dicken Film ausgegossen, innerhalb von 5 Min. auf 12–14°C abgekühlt und mit einer 70 µm dicken

Polyesterfolie (Rückschicht) abgedeckt. Die offene Klebefläche des so erhaltenen aus Klebefilm und Rückschicht bestehenden Laminats wird auf eine beidseitig mit Silikon beschichteten 100 µm dicke Polyesterfolie (= wiederablösbare Schutzschicht) kaschiert.

Danach werden Einzelpflaster mit einer Fläche von 8 cm² ausgestanzt.

Tabelle 5

Zusammensetzung Beispiel 3, gesättigter Mittelblock (Hotmeltplaster)

Mengenangaben in g

Beispiel	Kraton GX	Cariflex TR	Regalrez	Abitol	Irganox	Gesamt
	#1657	#1107	#1094		#1010	
3, a-e	58,30		79,58	61,20	0,92	200
4, a-e		58,30	79,58	61,20	0,92	200

Tabelle 6

Zusammensetzung Beispiel 3, gesättigter Mittelblock (Hotmeltplaster)

Mengenangaben in g

Beispiel	Kraton GX	Regalrez	Abitol	Irganox	Bupranolol	Gesamt
	#1657	#1094		#1010		
3a	29,17	39,83	30,54	0,46	0	100
3b	28,42	38,80	29,83	0,45	2,50	100
3c	27,69	37,80	29,07	0,44	5,00	100
3d	26,23	35,81	27,54	0,41	10,00	100
3e	23,32	31,81	24,48	0,36	20,00	100

Tabelle 7

Zusammensetzung Beispiel 4, ungesättigter Mittelblock (Hotmeltplaster)

Mengenangaben in g

Beispiel	Cariflex TR	Regalrez	Abitol	Irganox	Bupranolol	Gesamt
	#1107	#1094		#1010		
4a	29,17	39,83	30,54	0,46	0	100
4b	28,42	38,80	29,83	0,45	2,50	100
4c	27,69	37,80	29,07	0,44	5,00	100
4d	26,23	35,81	27,54	0,41	10,00	100
4e	23,32	31,81	24,48	0,36	20,00	100

Dynamisch-mechanische Analyse

Charakterisierung des Mittelblock-Temperaturbereiches

Die wirkstofffreien bzw. wirkstoffbeladenen Klebmassen wurden mit Hilfe der dynamisch-mechanischen Analyse charakterisiert. Die Wirkstoffbeladung betrug 2,5, 5, 10 und 20% Bupranolol.

Die Bestimmung des dynamisch-mechanischen Verhaltens im Temperaturbereich des Mittelblock-Glasüber-

ganges erfolgte mit einem Rheometrics RDS 7700. Als Steuergerät wurde ein PC verwendet, der mit der Software RHIOS 3.01 betrieben wurde. Es wurde im Parallel-Platten-Modus gearbeitet. Der Plattendurchmesser betrug 8 mm. Die Frequenz der sinusförmigen Anregung betrug 1 Hz bzw. 6,28 rad/s. Der erfaßte Temperaturbereich lag zwischen -10 und 35°C. Die Temperatur wurde in Schritten von 4°C erniedrigt. Ausgangstemperatur war 35°C. Die Temperatursenkungszeit der Probe betrug 120 s. Der Tangens delta (Dämpfung), das Maximum des Tangens delta und die Temperatur des Maximums, der Verlust- und Schubmodul wurden bestimmt.

Tabelle 8

Temperatur beim Maximum des Tangens delta bei wirkstofffreien und wirkstoffbeladenen Klebmassen für die Beispiele 3 und 4

Beispiel	Polymer	Polystyrol (%)	Bupranolol (%)	Maximum Tangens delta ^a (°C)
3a	Kraton GX	14	0	7,8
3b	1657		2,5	8,2
3c			5	7,3
3d			10	7,6
3e			20	7,5
4a	Cariflex TR 15		0	7,4
4b	1107		2,5	8,0
4c			5	7,3
4d			10	7,0
4e			20	5,1

^a Messfrequenz 1Hz.

Die Temperatur, bei der der Tangens delta ein Maximum erreicht wurde für Cariflex TR 1107 und Kraton GX 1657 bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Charakterisierung des Endblock-Temperaturbereiches

Die wirkstofffreien bzw. wirkstoffbeladenen Klebmassen wurden mit Hilfe der dynamisch-mechanischen Analyse charakterisiert. Die Wirkstoffbeladung betrug 2,5, 5, 10 und 20% Bupranolol. Die Bestimmung des dynamisch-mechanischen Verhaltens im Temperaturbereich der Anwendungstemperatur (32°C) und des Polystyrol-Glasüberganges, erfolgte mit einem Rheometrics RDS 7700. Als Steuergerät wurde ein PC verwendet, der mit der Software RHIOS 3.01 betrieben wurde. Es wurde im Parallel-Platten-Modus gearbeitet. Der Plattendurchmesser betrug 25 mm. Die Frequenz der sinusförmigen Anregung betrug 1 Hz bzw. 6,28 rad/s. Der erfaßte Temperaturbereich lag zwischen 25 und 130°C. Die Temperatur wurde in Schritten von 6°C erhöht. Ausgangstemperatur war 25°C. Die Temperatursenkungszeit der Probe betrug 90 s. Der Tangens delta (Dämpfung), der Verlust- und Schubmodul wurden bestimmt.

Tabelle 9

Temperatur, bei der das Schubmodul (G') unter einen Wert 10 000 Pa abfällt. Meßwerte für die Beispiele 3 und 4

Beispiel	Polymer	Polystyrol- anteil Gew.-%	Bupranolol Gew.-%	Temperatur (°C) $G' < 10000$ Pa
3a	Kraton GX 1657	14	0	82
3b			2,5	77
3c			5	74
3d			10	71
3e			20	62
4a	Cariflex TR 15 1107		0	63
4b			2,5	62
4c			5	58
4d			10	56
4e			20	32

Der Vergleich der in der Tabelle 9 aufgeführten Meßwerte zeigt, daß die Temperatur, bei der das Schubmodul unter 10 000 Pa absinkt, bei vergleichbaren Polystyrolgehalten mit steigender Wirkstoffbeladung unterschiedlich stark abfällt. Im Bereich von 10 000 Pa geht das Klebesystem in den Zustand einer Schmelze über. Der Abstand zwischen der Anwendungstemperatur und der Temperatur dieses Überganges gibt einen Anhaltspunkt für die Eignung der Klebmasse als Haftklebstoff. Der Wert des wirkstofffreien Cariflex TR 1107 liegt im Bereich des mit 20% Gew.-% Bupranolol beladenen Kraton GX 1657.

Während der Temperaturabfall für GX 1657 mit gesättigtem Mittelblock bei steigender Wirkstoffbeladung annähernd linear abfällt, ist bei TR 1107 mit mehr als 10 Gew.-% Bupranolol überraschenderweise ein starker Abfall zu beobachten. Der Temperaturabfall ist für das auf TR 1107 basierende Klebersystem mit 20% Gew.-% Bupranolol so weitgehend, daß im Bereich der Anwendungstemperatur keine für ein Haftklebesystem notwendige Kohäsivität mehr vorhanden ist. Die Kohäsivität ist dabei soweit erniedrigt, daß das Klebersystem sich einerseits von der Trägerschicht ablöst und andererseits eine Ablösung des Klebesystems von der Haut zum Verbleiben von massiven Rückständen der Klebmasse auf der Haut führt.

Tabelle 10

Schubmodule (G') von Klebmassen auf Basis von GX 1657 bei Hauttemperatur (32°C). Die Bestimmung erfolgte im Parallel-Platten-Modus. Der Plattendurchmesser betrug 25 mm.

Beispiel	Polymer	Polystyrol Gew.-%	Bupranolol Gew.-%	Schubmodul bei 32°C (Pa)
3a	Kraton GX 1657	14	0	1,14 E5
3b			2,5	9,53 E4
3c			5	1,02 E5
3d			10	8,34 E4
3e			20	5,32 E4
4a	Cariflex TR 15 1107		0	3,07 E4
4b			2,5	3,08 E4
4c			5	2,29 E4
4d			10	2,46 E4
4e			20	9,30 E3

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der dynamisch-mechanischen Charakterisierung für den Schubmodul bei Hauttemperatur (32°C) dargestellt. Unter Berücksichtigung der Literatur (Satas, D. (Ed.), Handbook of pressure-sensitive adhesive technology, Van Nostrand Reinhold, New York, S. 158 ff., 1989) sind gute Klebeleistungen zu erwarten, wenn der Schubmodul (G') bei der Anwendungstemperatur zwischen 50 000 und 200 000 Pa liegt. In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der dynamisch-mechanischen Charakterisierung aufgeführt. Während die Meßwerte zeigen, daß die Rezeptur auf der Basis von Kraton GX 1657 im Bereich dieser Grenzen liegt, liegen die Meßwerte für die Rezeptur auf der Basis von TR 1107 deutlich unter dem Wert von 50 000 Pa. Bei einem

Beladungsgrad von 20% Bupranolol lassen sich mit mit Kraton GX 1657 nach dem ausgewählten Rezepturbeispiel Trägersysteme herstellen, die den Anforderungen an die viskoelastischen Eigenschaften eines Wirkstoffpflasters gerecht werden. Bei Trägersystemen auf der Basis von Cariflex TR 1107 lassen sich für keines der aufgeführten Rezepturbeispiele viskoelastische Eigenschaften im Bereich der Anwendungstemperatur feststellen, die den Anforderungen an ein haftklebendes Reservoir gerecht werden.

Beispiele 5a, b und 6a, b

Herstellung der Klebmassen

Beispiele 5a, b

Kraton G 1657 (SEBS-Dreiblockcopolymer) oder Cariflex TR 1107 (SIS-Dreiblockcopolymer), Regalrez 1094 (aliphatisches Kohlenwasserstoffharz), Abitol (Tackifier) werden in einem Laborknetter bei 160°C in der angegebenen Menge (s. Tab. 11) aufgeschmolzen und bis zur Homogenität gemischt (Dauer ca. 60 Minuten). Dieser Vorgang findet ohne Luftzutritt statt, eine Schutzgasatmosphäre wird nicht eingesetzt. Der klaren Schmelze wird Bupranolol zugesetzt. Anschließend wird unter großflächigem Luftzutritt weiter gemischt bzw. geknetet. Nach 120, 180, 240, 300 und 360 min werden Proben von ca. 10 g aus dem Knettrog zur Molekulargewichtsbestimmung entnommen.

Tabelle 11

Zusammensetzung Beispiel 5a und b

Mengenangaben in g

Beispiel	Cariflex TR #1107	Kraton GX #1657	Regalrez #1094	Abitol	Bupranolol
5a	112,50		75,00	50,00	12,50
5b		112,50	75,00	50,00	12,50

Beispiele 6a, b

Kraton G 1657 (SEBS-Dreiblockcopolymer) oder Cariflex TR 1107 (SIS-Dreiblockcopolymer), Regalrez 1094 (aliphatisches Kohlenwasserstoffharz), Abitol (Tackifier) und Irganox 1010 (Antioxidans) werden in einem Laborknetter bei 160°C, unter Argon, in der angegebenen Menge (s. Tab. 12) aufgeschmolzen und bis zur Homogenität gemischt (Dauer ca. 60 Minuten). Der klaren Schmelze wird Bupranolol zugesetzt. Anschließend wird unter Luftabschluß und Argon-Atmosphäre weitergeknetet. Nach 120, 180, 240, 300 und 360 min werden Proben von ca. 10 g aus dem Knettrog entnommen. Das Molekulargewicht der Proben wird mit GPC ermittelt.

Tabelle 12

Zusammensetzung Beispiel 6a und b

Mengenangaben in g

Beispiel	Cariflex TR #1107	Kraton GX #1657	Regalrez #1094	Irganox #1010	Abitol	Bupranolol
6a	112,50		75,00	1,25	50,00	12,50
6b		112,50	75,00	1,25	50,00	12,50

Molekulargewichtsbestimmung

Die Molekulargewichtsbestimmungen erfolgten mittels Gelpermeationschromatographie. Die verwendete Anlage bestand aus einer Lichrograph L-6000 HPLC-Pumpe (Merck, D-Darmstadt), einem Säulenthmostat T-6300 (Merck), einem ERC-7512 Brechungsindex-Detektor (Erma, J-Tokyo) und einem D-2520 GPC Integrator (Merck). Es wurde eine Polymer Laboratories (UK-Shropshire) PL-Gel 5 µm Mix Säule verwendet. Die Säule

war 300 mm lang, der innere Durchmesser betrug 7,5 mm; die Partikelgröße der Säulenfüllung betrug 5 µm. Die Säuleneichung erfolgte mit Polystyrol, dazu wurde ein Polymer Laboratories Mole Standard: Polystyrene-medium molecular weight calibration kit verwendet. Als Laufmittel diente Tetrahydrofuran. Die Säulentemperatur betrug 35°C, der Druck 25 bar; die Fließgeschwindigkeit des Laufmittels war auf 1 ml/min eingestellt.

Die Proben wurden in Tetrahydrofuran gelöst und mit einer entsprechenden Menge Toluol versetzt.

5

Tabelle 13

Beispiel 5a. Zahlenmittlere, gewichtsmittlere und z-mittlere Molmasse und Polydispersität von Klebmassen auf der Basis von Cariflex TR 1107 (SIS-Dreiblockcopolymer), die zwischen 120 und 360 min im Laborkneter wärmebehandelt wurden. Die Klebmasse wurde nicht mit Irganox oder Argon stabilisiert.

10

Probennahme	M_n	M_w	M_z	M_w/M_n
unbehandelt	159048	197247	239912	1,240
120 min	61806	114799	176420	1,857
180 min	46679	84497	133398	1,810
240 min	39377	69338	109044	1,760
300 min	32701	56307	88183	1,721
360 min	28134	46600	71924	1,656

15

20

25

30

35

Tabelle 14

Beispiel 5b. Zahlenmittlere, gewichtsmittlere und z-mittlere Molmasse und Polydispersität von Klebmassen auf der Basis von Kraton GX 1657 (SEBS-Dreiblockcopolymer), die zwischen 120 und 360 min im Laborkneter wärmebehandelt wurden. Die Klebmasse wurde nicht mit Irganox oder Argon stabilisiert.

40

Probennahme	M_n	M_w	M_z	M_w/M_n
unbehandelt	98396	121378	142518	1,233
120 min	93791	117405	144724	1,251
180 min	96591	119772	141034	1,239
240 min	97425	121307	142906	1,245
300 min	95941	119673	141184	1,247
360 min	94705	118409	139956	1,250

45

50

55

60

65

Tabelle 15

Beispiel 6a. Zahlenmittlere, gewichtsmittlere und z-mittlere Molmasse und Polydispersität von Klebmassen auf der Basis von GX 1657, die zwischen 120 und 360 min im Laborkneter wärmebehandelt wurden. Die Klebmasse wurde mit Irganox und Argon stabilisiert.

Probennahme	M_n	M_w	M_z	M_w/M_n
120 min	93080	163146	223606	1,752
180 min	91739	162362	223376	1,769
240 min	92601	165590	230121	1,788
300 min	90402	161962	227359	1,791
360 min	90922	163664	228981	1,800

Tabelle 16

Beispiel 6b. Zahlenmittlere, gewichtsmittlere und z-mittlere Molmasse und Polydispersität von Klebmassen auf der Basis von GX 1657, die zwischen 120 und 360 min im Laborkneter wärmebehandelt wurden. Die Klebmasse wurde mit Irganox und Argon stabilisiert.

Probennahme	M_n	M_w	M_z	M_w/M_n
120 min	93952	116246	136825	1,237
180 min	93569	115310	135493	1,232
240 min	94924	116940	137383	1,231
300 min	94536	117397	139381	1,241
360 min	93866	116185	137083	1,237

In Tabelle 13 und 14 sind die Veränderungen der Molmassenverteilung mit entsprechenden Parametern für die Beispiele 5a und 5b dargestellt. Bei der auf Cariflex TR 1107 basierenden, unstabilisierten Klebmasse kommt es zu einem erheblichen Polymerabbau während der Wärmebehandlung, der durch die Verschiebung der Molmassenverteilung zu kleineren Molekulargewichten gekennzeichnet ist. Bei der unstabilisierten Klebmasse auf der Basis von GX 1657 ist die Veränderung erheblich kleiner. Vergleicht man die stabilisierten Beispiele 6a und 6b (Tab. 15 und 16) miteinander, fällt auf, daß auch hier die Klebmasse auf der Basis von GX 1657 erheblich geringere Veränderungen erfährt. Überraschenderweise ist auch die stabilisierte Rezeptur, Beispiel 6a, wesentlich anfälliger für einen Polymerabbau, insbesondere, wenn man die Molmassenverteilungen der unbehandelten Polymere zum Vergleich heranzieht.

Rezepturen auf der Basis von Polymeren, die einen gesättigten Mittelblock enthalten, zeigen eine höhere Stabilität während der Verarbeitung im Hotmelt-Verfahren. Die Menge an notwendigen Stabilisatoren kann gegenüber den Vergleichspolymeren mit ungesättigtem Mittelblock weitgehend reduziert werden. Da auch Stabilisatoren und deren Derivate als potentiell hautreizend angesehen werden müssen, ergeben sich diesbezüglich Vorteile für die erfindungsgemäße Zusammensetzung des Haftschnelzklebers.

Beispiel 7

Nikotinpflaster

1039,5 g Kraton G 1657 (SEBS-Dreiblockcopolymer) und 16,5 g Irganox 1010 werden in einem Knetter auf 170°C aufgeheizt (Dauer ca. 45 Minuten). Anschließend werden nacheinander portionsweise 1419 g Regalrez 1094 (aliphatisches Kohlenwasserstoffharz) und 561 g Abitol (Hydroabiethylalkohol) bis zur Homogenität zugemischt (Dauer ca. 240 Minuten). In der klaren Schmelze werden unter Inertgas bei 150°C 299,5 g Nikotin durch tropfenweise Zugabe gelöst (Dauer ca. 30 Minuten). Die erhaltene, 150°C heiße nikotinhaltige Haftschnelzklebmasse wird kontinuierlich durch eine Schlitzdüse gepreßt und mit einer Geschwindigkeit von 5 m/min in einer Dicke von ca. 150 µm auf eine gekühlte, silikonisierte Polyesterfolie (Schutzschicht) aufgebracht. Auf die offenliegende Haftklebefläche wird unter Kühlung eine 15 µm dicke Polyesterfolie (Rückschicht) laminiert. Aus dem erhaltenen Laminat werden 16 cm² große Einzelpflaster ausgestanzt.

Vergleichsbeispiel 7'

Placebopflaster

Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 5, jedoch ohne Zusatz von Nikotin.

Dynamisch-mechanische Analyse

Bestimmung des Elastizitätsmoduls

Das elastische Modul G' der gemäß Beispiel 7 und 7' hergestellten Nikotin- und Placebopflaster wurde mit Hilfe des DMTA Gerätes, Modell Explexor (Fa. Gabo) in Abhängigkeit von der Temperatur bestimmt. Die Messung erfolgte im Schermodus an 14 × 14 mm großen Proben, bestehend aus Klebefilm und Rückschicht, entsprechend DIN 53 513 mit einer Frequenz von 10 Hz. Der erfaßte Temperaturbereich lag zwischen -50 und 80°C, wobei die Temperatur ausgehend von -50°C in Schritten von 1°C erhöht wurde. Nach Temperatureausgleich der Probe wurde jeweils das zugehörige Schubmodul G' bestimmt.

Das so bestimmte Modul G' lag bei 32°C, d. h. im Hauttemperaturbereich, sowohl beim wirkstoffhaltigen als auch wirkstofffreien Pflaster einheitlich bei 1,1 E5 Pa. Danach hatte sich diese für die Beurteilung der Klebeeigenschaften des Pflasters wichtige Kenngröße trotz einer relativ hohen (ca. 8%igen) Beladung des Haftschnelzklebers mit Nikotin nicht geändert.

Vergleichsbeispiel 8

Nikotinpflaster

Herstellung aus der Lösung

Eine nikotinhaltige Haftklebermasse, bestehend aus

170 g Nikotin
350 g Cariflex TR 1107 (Polystyrol-polyisopren-polystyrol-Dreiblockcopolymer)
350 g Hercurez C (aliphatisches Kohlenwasserstoffharz)
280 g Abitol (Hydroabiethylalkohol)
450 g Elcema P050 (Zellulose zur Bindung von Nikotin)
1050 g Spezialbenzin 80-110 als Lösungsmittel

wird so auf eine ca. 100 µm dicke, silikonisierte Schutzfolie aufgetragen, daß nach Entfernen des Lösungsmittels eine Haftkleberschicht von ca. 77,75 g/m² resultiert. Zwei dieser Kleberschichten werden bei gleichzeitigem Austausch einer der Schutzschichten gegen eine 20 µm dicke Polyesterfolie aufeinanderkaschiert, so daß ein Nikotinpflaster mit einem Klebefilm von ca. 155,5 g/m² erhalten wird.

Aus dem erhaltenen Laminat werden 16 cm² große Einzelpflaster ausgestanzt.

Wirkstofffreisetzung

Die Messung der Nikotinfreisetzung von Beispiel 7 und Vergleichsbeispiel 8 wird nach der USP XXII Paddle-over-Disk-Methode in Wasser bei 32°C durchgeführt. Die pro 16 cm² nach 1, 2 und 3 Std. freigesetzten Mengen an Nikotin werden flüssigkeitschromatographisch bestimmt. Das Ergebnis der Untersuchung ist in Tabelle 17 aufgeführt. Wie die Meßwerte zeigen, ist die Freisetzung des leicht flüchtigen Nikotins aus dem erfindungsgemäßen Reservoir deutlich stärker retardiert als bei dem Vergleichsbeispiel.

Tabelle 17

Nikotinfreisetzung

Testpräparat	Mittlere Freisetzung in mg/16 cm ² nach		
	1 h	2 h	3 h
Beispiel 7 (n = 3)	3,4	4,8	5,8
Vergleichsbeispiel 8 (n = 6)	9,2	12,7	15,8

Patentansprüche

1. Wirkstoffpflaster für die kontrollierte Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, das aus einer Rückschicht und einem damit verbundenen, wasserunlöslichen Klebefilm aus einem Haftschnmelzkleber und einer den Klebefilm abdeckenden, wieder ablösbaren Schicht besteht, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Haftschnmelzkleber ein Dreiblockcopolymer aus Polystyrol-block-copoly(ethylen-butylen)-block-poly-styrol (SEBS) in einer Konzentration von 10 bis 80 Gew.-% und einen bei der Verarbeitungstemperatur des Haftschnmelzklebers flüssigen, niedrighschmelzenden und/oder flüchtigen Wirkstoff in einer Konzentration von 2,5 bis 25 Gew.-% enthält.
2. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es bevorzugt das Dreiblockcopolymer (SEBS) in einer Konzentration von 20 bis 40 Gew.-% enthält.
3. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Styrolgehalt des SEBS-Dreiblockcopolymeren 10 bis 50 Gew.-% beträgt.
4. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 1 — 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Styrolgehalt des SEBS-Dreiblockcopolymeren bevorzugt 10 bis 30 Gew.-% beträgt.
5. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnmelzkleber ein Dreiblockcopolymer aus Polystyrol-block-copoly(ethylen-butylen)-block-poly-styrol (SEBS) in einer Konzentration von 10 bis 80 Gew.-% ist, zwischen 20 und 90 Gew.-% Klebrigmacher (Tackifier) und gegebenenfalls 0,1 bis 1 Gew.-% Alterungsschutzmittel enthält.
6. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnmelzkleber bevorzugt 40 bis 70 Gew.-% Klebrigmacher (Tackifier) und gegebenenfalls 0,1 bis 1 Gew.-% Alterungsschutzmittel enthält.
7. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnmelzkleber als Tackifier aliphatische und/oder aromatische Kohlenwasserstoffharze enthält, die mit den Endblöcken und/oder dem Mittelblock des SEBS-Dreiblock-polymeren kompatibel sind.
8. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftschnmelzkleber als Tackifier Hydroabiethylalkohol enthält.
9. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff Nikotin enthält.
10. Wirkstoffpflaster nach Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff ein β -Rezeptorenblocker enthält.
11. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestandteile des Haftschnmelzklebers vor Zugabe des Wirkstoffes unter Erwärmen auf 100 bis 200°C in einer Inertgasatmosphäre bis zum Erhalt einer homogenen Schmelze gemischt werden und der Wirkstoff anschließend unter Inertgas in der Haftkleberschmelze bei einer Verarbeitungstemperatur von 100 bis 200°C aufgelöst wird.
12. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestandteile des Haftschnmelzklebers vor Zugabe des Wirkstoffes unter Erwärmen auf bevorzugt 110 bis 170°C in einer Inertgasatmosphäre bis zum Erhalt einer homogenen Schmelze gemischt werden und der Wirkstoff anschließend unter Inertgas in der Haftkleberschmelze bei einer Verarbeitungstemperatur von bevorzugt 110 bis 130°C aufgelöst wird.
13. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach Ansprüchen 1 — 12, dadurch gekennzeichnet, daß die homogene wirkstoffhaltige Haftschnmelzklebemasse auf die wieder ablösbare Schutzschicht oder eine antiadhäsive Grundlage durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren aufgebracht wird und mit der Rückschicht abgedeckt wird.
14. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach Ansprüchen 1 — 13, dadurch gekennzeichnet, daß die homogene wirkstoffhaltige Haftschnmelzklebemasse auf die Rückschicht durch Extrusion, Gießen, Walzenauftrag, Rakelauftrag, Aufsprühen oder ein Druckverfahren aufgebracht wird und mit der wieder ablösbaren Schutzschicht abgedeckt wird.
15. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach Ansprüchen 1 — 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Vereinzelung der Wirkstoffpflaster durch Schneiden und/oder Formatstanzen erfolgt.